

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
22 février 2001 (22.02.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 01/12806 A3

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C12N 15/12, C07K 14/47, C12Q 1/68, C12N 15/11,  
5/10, C07K 16/18, G01N 33/68, A23C 9/152, A61K 7/32,  
7/46, C07K 19/00 // A61P 3/04, 3/06, 35/00

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR00/02319

(22) Date de dépôt international : 11 août 2000 (11.08.2000)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
99/10439 12 août 1999 (12.08.1999) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : UNI-  
VERSITÉ D'Auvergne [FR/FR]; 49, boulevard  
François-Mitterrand, F-63000 Clermont-Ferrand (FR).

(71) Déposant et

(72) Inventeur : PITIOT, Gilles [FR/FR]; 151, rue du  
Chevaleret, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : LA-  
CAZETTE, Eric [FR/FR]; Appartement 211, 66,  
boulevard La Fayette, F-63000 Clermont-Ferrand (FR).

GACHON, Françoise [FR/FR]; 11, rue des Paillards,  
F-63540 Romagnat (FR).

(74) Mandataires : MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet  
Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17  
(FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale: 30 août 2001

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: ODORANT-BINDING HUMAN PROTEINS FIXING HYDROPHOBIC LIGANDS: POLYPEPTIDES AND  
POLYNUCLEOTIDES CODING FOR SAID POLYPEPTIDES AND USES THEREOF

WO 01/12806 A3 (54) Titre : "ODORANT-BINDING" PROTEINES HUMAINES FIXANT DES LIGANDS HYDROPHOBES: POLYPEPTIDES  
ET POLYNUCLEOTIDES CODANT LESDITS POLYPEPTIDES ET LEURS APPLICATIONS

(57) Abstract: The invention concerns novel polypeptides fixing hydrophobic ligands and in particular odours, called OPBII (Odo-  
rant Binding Protein), the polynucleotides coding for said polypeptides and specific antibodies directed against said polypeptides.  
The invention also concerns the uses of said molecules for personal hygiene, uses in agri-food system and nutritional and therapeutic  
uses

(57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux polypeptides fixant des ligands hydrophobes et notamment des odeurs, dénommés  
OBPII (Odorant Binding Protein), les polynucléotides codant pour lesdits polypeptides et des anticorps spécifiques dirigés contre  
lesdits polypeptides. L'invention concerne également les applications de ces molécules notamment pour l'hygiène corporelle, les  
applications agro-alimentaires, nutritionnelles et thérapeutiques.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
/FR 00/02319

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	C12N15/12	C07K14/47	C12Q1/68	C12N15/11	C12N5/10
	C07K16/18	G01N33/68	A23C9/152	A61K7/32	A61K7/46
	C07K19/00	//A61P3/04, 3/06, 35/00			

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07K C12N A23C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

MEDLINE, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 07740 A (ZYMOGENETICS INC) 18 February 1999 (1999-02-18) cited in the application page 11 -page 14 page 24, line 24 -page 25, line 8 page 28, line 17 -page 57	1, 2, 4, 5, 7-23, 30, 34-44
Y	examples	23-30, 46
Y	EP 0 335 654 A (UNIV JOHNS HOPKINS) 4 October 1989 (1989-10-04) page 3, line 2 - line 40 page 5, line 38 -page 6, line 25 claims	23-30

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 February 2001

Date of mailing of the international search report

19/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Andres, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No

PCT/FR 00/02319

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 54206 A (ENDRESS GREGORY A ; HUMAN GENOME SCIENCES INC (US); FENG PING (US);) 3 December 1998 (1998-12-03)  page 27, line 22 -page 28 claims	2,4,5, 7-13, 15-18, 21,22  46
Y		
X	WO 98 59049 A (ABBOTT LAB) 30 December 1998 (1998-12-30)  the whole document	1,2,4,5, 7-22,34, 44,45
X	DATABASE EM_EST 'Online! EMBL; Numéro d'accès : AI219510, 30 November 1998 (1998-11-30) "qh24d02.x1 Soares_NFL_T_GBC_S1 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:1845603 3'" XP002136047 abstract	5,7
X	DATABASE EM_EST 'Online! EMBL; Numéro d'accès : AI251747, 5 November 1998 (1998-11-05) "qh90f12.x1 Soares_NFL_T_GBC_S1 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:1854287 3'" XP002136048 abstract	5,7
A	FLOWER D: "The lipocalin protein family: structure and function" BIOCHEMICAL JOURNAL, vol. 318, 1996, pages 1-14, XP002095126 ISSN: 0264-6021 cited in the application page 10, left-hand column, last paragraph -page 11, right-hand column	46-51
A	MAKELA-BENGIS PAIVI ET AL: "Assignment of the disease locus for lethal congenital contracture syndrome to a restricted region of chromosome 9q34, by genome scan using five affected individuals." AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS, vol. 63, no. 2, August 1998 (1998-08), pages 506-516, XP002159515 ISSN: 0002-9297 the whole document	47-51
A	LOBEL D. ET AL.: "Subtypes of odorant-binding proteins—heterologous expression and ligand binding." EUR J BIOCHEM 1998 JUN 1;254(2):318-24, XP000891882	

-/--

## National Application No

**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

The International Searching Authority found several (groups of) inventions in the international application, namely:

1. Claims: 1-45 and 47-51 (all partly)

Polypeptide corresponding to the human OBPIIa-alpha, its derivatives, antibodies identifying them, polynucleotides coding for said polypeptides, their uses for diagnosis, in cosmetics, in food and in therapy.

2. Claims: 1-45 and 47-51 (all partly)

Same as for the first invention, but concerning human OBPIIa-beta

3. Claims: 1-45 and 47-51 (all partly)

Same as for the first invention, but concerning human OBPIIa-gamma

4. Claims: 1-45 and 47-51 (all partly)

Same as for the first invention, but concerning human OBPIIa-delta

4. Claims: 1-51 (all partly)

Same as for the first invention, but concerning human OBPIIa-alpha

5. Claims: 1-45 and 47-51 (all partly)

Same as for the first invention, but concerning human OBPIIa-alpha

6. Claims: 1-45 and 47-51 (all partly)

Same as for the first invention, but concerning human OBPIIa-beta

7. Claims: 1-45 and 47-51 (all partly)

Same as for the first invention, but concerning human OBPIIa-gamma

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

T/FR 00/02319

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9907740	A	18-02-1999	AU 8899298 A EP 1009762 A US 6020163 A US 6143720 A	01-03-1999 21-06-2000 01-02-2000 07-11-2000
EP 0335654	A	04-10-1989	US 5030722 A US 5128246 A US 5260270 A	09-07-1991 07-07-1992 09-11-1993
WO 9854206	A	03-12-1998	AU 7801998 A EP 1015477 A	30-12-1998 05-07-2000
WO 9859049	A	30-12-1998	EP 0986643 A	22-03-2000



1

2

3



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

1  
nde internationale No  
/FR 00/02319

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7	C12N15/12	C07K14/47	C12Q1/68	C12N15/11	C12N5/10
	C07K16/18	G01N33/68	A23C9/152	A61K7/32	A61K7/46
	C07K19/00	//A61P3/04, 3/06, 35/00			

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07K C12N A23C A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

MEDLINE, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 99 07740 A (ZYMOGENETICS INC) 18 février 1999 (1999-02-18) cité dans la demande page 11 -page 14 page 24, ligne 24 -page 25, ligne 8 page 28, ligne 17 -page 57 exemples	1, 2, 4, 5, 7-23, 30, 34-44
Y	---	23-30, 46
Y	EP 0 335 654 A (UNIV JOHNS HOPKINS) 4 octobre 1989 (1989-10-04) page 3, ligne 2 - ligne 40 page 5, ligne 38 -page 6, ligne 25 revendications	23-30
	---	
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*G\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 février 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19/02/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Andres, S

**C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 98 54206 A (ENDRESS GREGORY A ; HUMAN GENOME SCIENCES INC (US); FENG PING (US);) 3 décembre 1998 (1998-12-03)	2, 4, 5, 7-13, 15-18, 21, 22
Y	page 27, ligne 22 -page 28 revendications	46
X	WO 98 59049 A (ABBOTT LAB) 30 décembre 1998 (1998-12-30)	1, 2, 4, 5, 7-22, 34, 44, 45
X	le document en entier	
X	DATABASE EM_EST 'en ligne! EMBL; Numéro d'accès : AI219510, 30 novembre 1998 (1998-11-30) "qh24d02.x1 Soares_NFL_T_GBC_S1 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:1845603 3'" XP002136047 abrégé	5, 7
X	DATABASE EM_EST 'en ligne! EMBL; Numéro d'accès : AI251747, 5 novembre 1998 (1998-11-05) "qh90f12.x1 Soares_NFL_T_GBC_S1 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:1854287 3'" XP002136048 abrégé	5, 7
A	FLOWER D: "The lipocalin protein family: structure and function" BIOCHEMICAL JOURNAL, vol. 318, 1996, pages 1-14, XP002095126 ISSN: 0264-6021 cité dans la demande page 10, colonne de gauche, dernier alinéa -page 11, colonne de droite	46-51
A	MAKELA-BENGIS PAIVI ET AL: "Assignment of the disease locus for lethal congenital contracture syndrome to a restricted region of chromosome 9q34, by genome scan using five affected individuals." AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS, vol. 63, no. 2, août 1998 (1998-08), pages 506-516, XP002159515 ISSN: 0002-9297 le document en entier	47-51
A	LOBEL D. ET AL.: "Subtypes of odorant-binding proteins--heterologous expression and ligand binding." EUR J BIOCHEM 1998 JUN 1;254(2):318-24, XP000891882	

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents no. des revendications visées

A  
FLOWER D: "Multiple molecular recognition  
properties of the lipocalin protein  
family"  
JOURNAL OF MOLECULAR RECOGNITION,  
vol. 8, 1995, pages 185-195, XP002095125  
ISSN: 0952-3499

P,X

LACAZETTE E. ET AL.: "A novel human  
odorant-binding protein gene family  
resulting from genomic duplicons at 9q34:  
differential expression in the oral and  
genital spheres."  
HUM MOL GENET 2000 JAN 22;9(2):289-301,  
XP002135298  
le document en entier

1-18

## SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1-45 et 47-51 (toutes partiellement)  
Polypeptide correspondant à l' OBPIIa-alpha humaine, ses dérivés, des anticorps les reconnaissant, les polynucléotides codant pour ces polypeptides, leurs utilisations dans le diagnostic, en cosmétique, en alimentaire et en thérapie.
2. revendications: 1-45 et 47-51 (toutes partiellement)  
Comme pour la première invention, mais appliquée à l'OBPIIa-beta humaine.
3. revendications: 1-45 et 47-51 (toutes partiellement)  
Comme pour la première invention, mais appliquée à l'OBPIIa-gamma humaine.
4. revendications: 1-45 et 47-51 (toutes partiellement)  
Comme pour la première invention, mais appliquée à l'OBPIIa-delta humaine.
5. revendications: 1-51 (toutes partiellement)  
Comme pour la première invention, mais appliquée à l'OBPIIb-alpha humaine.
6. revendications: 1-45 et 47-51 (toutes partiellement)  
Comme pour la première invention, mais appliquée à l'OBPIIb-beta humaine.
7. revendications: 1-45 et 47-51 (toutes partiellement)  
Comme pour la première invention, mais appliquée à l'OBPIIb-gamma humaine.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

nde Internationale No

/FR 00/02319

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9907740	A	18-02-1999	AU 8899298 A	01-03-1999
			EP 1009762 A	21-06-2000
			US 6020163 A	01-02-2000
			US 6143720 A	07-11-2000
EP 0335654	A	04-10-1989	US 5030722 A	09-07-1991
			US 5128246 A	07-07-1992
			US 5260270 A	09-11-1993
WO 9854206	A	03-12-1998	AU 7801998 A	30-12-1998
			EP 1015477 A	05-07-2000
WO 9859049	A	30-12-1998	EP 0986643 A	22-03-2000



11/1/76

11/1/76

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

## NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room  
 CP2/5C24  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
 en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 30 avril 2001 (30.04.01)	
Demande internationale no PCT/FR00/02319	Référence du dossier du déposant ou du mandataire 341202/18275
Date du dépôt international (jour/mois/année) 11 août 2000 (11.08.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 12 août 1999 (12.08.99)
Déposant PITIOT, Gilles etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

12 mars 2001 (12.03.01)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

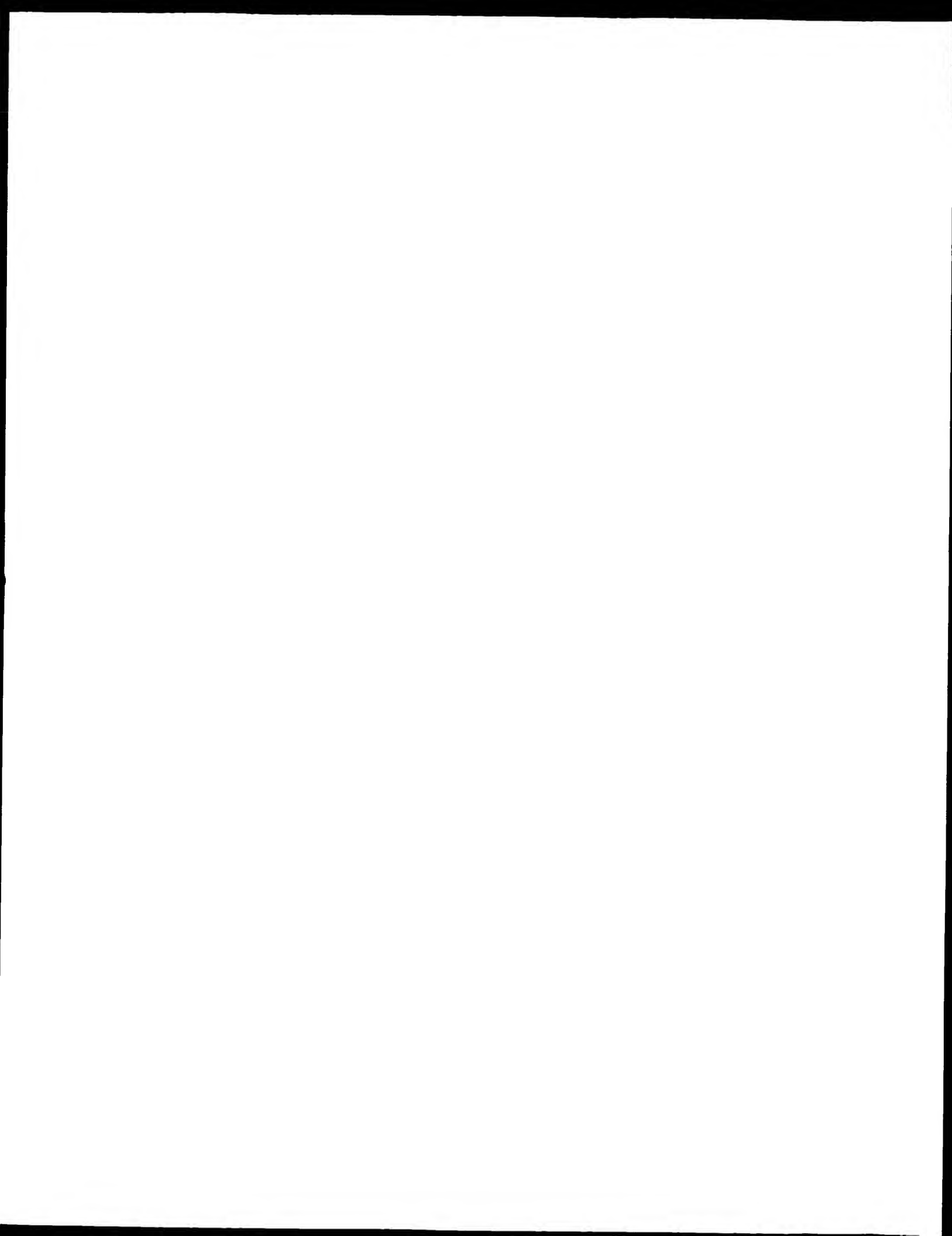
Bureau international de l'OMPI  
 34, chemin des Colombettes  
 1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur: (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé

Kari Huynh-Khuong

no de téléphone: (41-22) 338.83.38





## TRAITE D'COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT  
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et  
instruction administrative 422 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

MARTIN, Jean-Jacques  
Cabinet Regimbeau  
20 Rue de Chazelles  
F-75847 Paris Cedex 17  
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 30 avril 2001 (30.04.01)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 341202/18275	
Demande internationale no PCT/FR00/02319	Date du dépôt international (jour/mois/année) 11 août 2000 (11.08.00)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:

☐ le déposant    ☐ l'inventeur    ☒ le mandataire    ☐ le représentant commun

Nom et adresse MARTIN, Jean-Jacques Cabinet Regimbeau 26, avenue Kléber F-75116 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
	no de téléphone 01-45-00-92-02	
	no de télécopieur 01-45-00-46-12	
	no de téléimprimeur	

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:

☐ la personne    ☐ le nom    ☒ l'adresse    ☐ la nationalité    ☐ le domicile

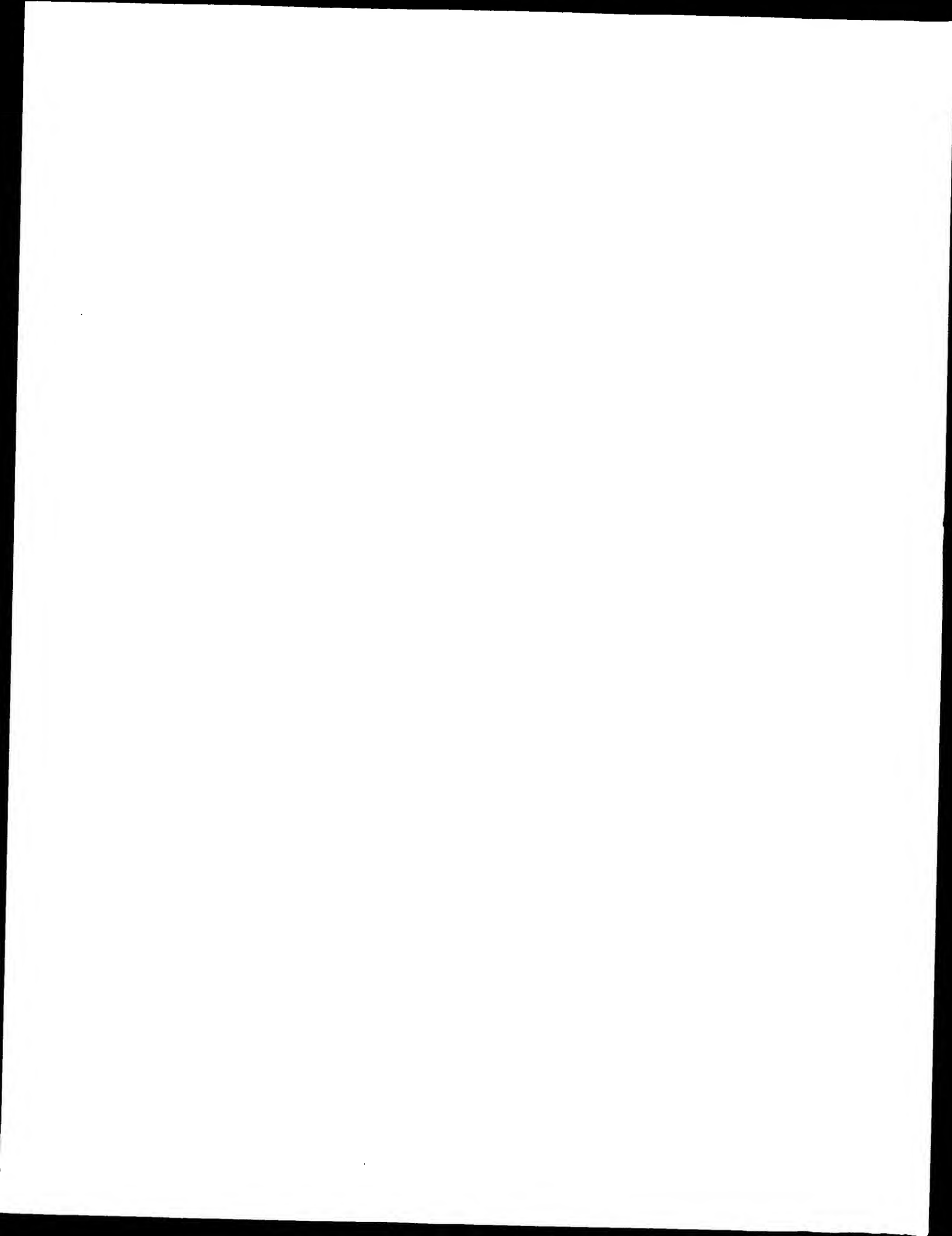
Nom et adresse MARTIN, Jean-Jacques Cabinet Regimbeau 20 Rue de Chazelles F-75847 Paris Cedex 17 FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
	no de téléphone 01-44-29-35-99	
	no de télécopieur 01-44-29-35-00	
	no de téléimprimeur	

3. Observations complémentaires, le cas échéant:

4. Une copie de cette notification a été envoyée:

☒ à l'office récepteur    ☐ aux offices désignés concernés  
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale    ☒ aux offices élus concernés  
☒ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international    ☐ autre destinataire:

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé: Kari Huynh-Khuong no de téléphone (41-22) 338.83.38
---	---



# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS


## PCT

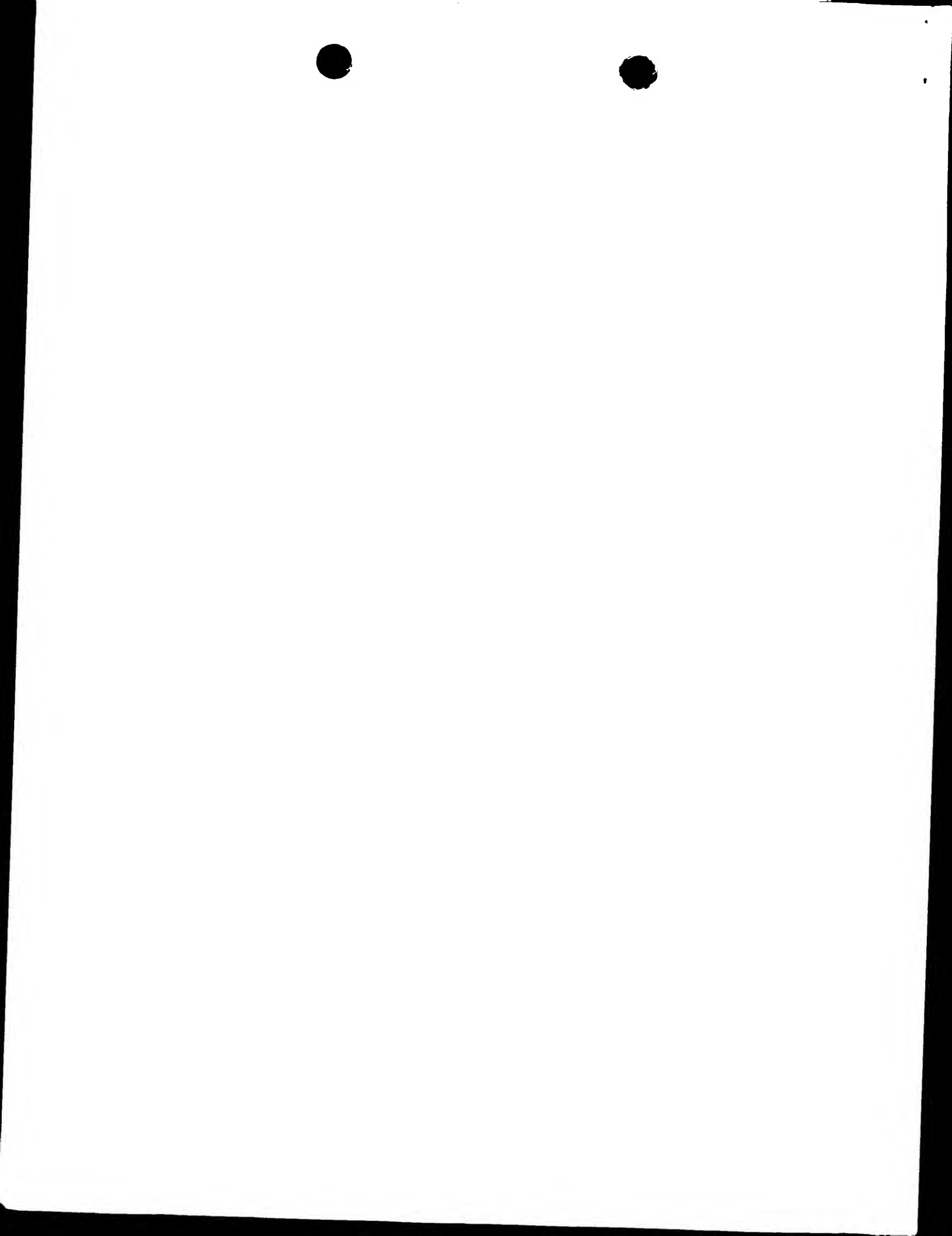
REC'D 04 JAN 2002

WIPO PCT

## RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 341202/18275		voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/02319		Date du dépôt international (jour/mois/année) 11/08/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 12/08/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C12N15/12			
Déposant UNIVERSITE D'AUVERGNE et al.			
<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 10 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent 9 feuilles.</p>			
<p>3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport</li> <li>II <input checked="" type="checkbox"/> Priorité</li> <li>III <input type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</li> <li>IV <input checked="" type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention</li> <li>V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</li> <li>VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités</li> <li>VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale</li> <li>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale</li> </ul>			
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 12/03/2001		Date d'achèvement du présent rapport 28.12.2001	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Fonctionnaire autorisé  Buchet, A  N° de téléphone +49 89 2399 7401	



**I. Base du rapport**

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

**Description, pages:**

1-72                      version initiale

**Revendications, N°:**

1-51                      reçue(s) avec télécopie du      28/11/2001

**Dessins, feuilles:**

1/21-21/21              version initiale

**Partie de la demande réservée au listage des séquences, pages:**

1-27, telles que initialement déposées

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☒ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☒ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.



**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02319

- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :  
☐ des revendications, n°s :  
☐ des dessins, feuilles :

5. ☒ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)  
voir feuille séparée*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**II. Priorité**

1. ☐ Le présent rapport a été formulée comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que les documents suivants n'ont pas été remis dans le délai prescrit :
- ☐ copie de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée.  
☐ traduction de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée.

2. ☐ Le présent rapport a été formulée comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que la revendication de la priorité a été jugée non valable.

Pour les besoins du présent rapport, la date de dépôt international indiquée plus haut est donc considérée comme la date pertinente.

3. Observations complémentaires, le cas échéant :  
**voir feuille séparée**

**IV. Absence d'unité de l'invention**

1. En réponse à l'invitation à limiter les revendications ou à payer des taxes additionnelles, le déposant a
- ☐ limité les revendications.  
☐ payé des taxes additionnelles.  
☐ payé des taxes additionnelles sous réserve.  
☐ ni limité les revendications ni payé des taxes additionnelles.





**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02319

2. ☒ L'administration chargée de l'examen préliminaire international estime qu'il n'est pas satisfait à l'exigence d'unité d'invention et décide, conformément à la règle 68.1, de ne pas inviter le déposant à limiter les revendications ou à payer des taxes additionnelles.
3. L'administration chargée de l'examen préliminaire international estime que, aux termes des règles 13.1, 13.2 et 13.3,
- ☐ il est satisfait à l'exigence d'unité de l'invention.
- ☒ il n'est pas satisfait à l'exigence d'unité de l'invention, et ce pour les raisons suivantes :  
**voir feuille séparée**
4. En conséquence, les parties suivantes de la demande internationale ont fait l'objet d'un examen préliminaire international lors de la formulation du présent rapport :
- ☒ toutes les parties de la demande.
- ☐ les parties relatives aux revendications n°s .

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1, 3, 6, 23-29, 31-33, 46-51 Non : Revendications 2, 4-5, 7-22, 30, 34-45
Activité inventive	Oui : Revendications Non : Revendications 1-51
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-51 Non : Revendications

2. Citations et explications  
**voir feuille séparée**

**VIII. Observations relatives à la demande internationale**

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :  
**voir feuille séparée**



Il est fait référence aux documents suivants:

D1: WO 99 07740 A

D2: EMBL Database

Accession number AI219510

D3: EMBL Database

Accession number AI251747

- D1 décrit l'isolation d'un nouveau membre de la famille des lipocalines, zliipo1. Il a pu être repéré dans une EST disponible, en raison de l'homologie de sa séquence traduite avec la lipocaline "Ebner's gland protein". Ce fragment de 600 pb marqué a servi de sonde et montré que ce transcrit s'accumulait dans les testicules et les glandes mammaires. Le gène correspondant a été localisé dans la région 9q34.3 du chromosome humain, à proximité d'autres lipocalines suggérant une organisation en cluster de cette famille. Des injections *in vivo* de cette protéine chez la souris se sont traduites par une diminution du taux de glucose et de cholestérol dans le sang. Zliipo1 a été produite sous forme de protéine fusion (FLAG tag) dans un système d'expression eucaryote, puis purifiée (exemples 1 à 6). Les polynucléotides et polypeptides correspondant (revendications 1-4 et 11-12), des fragments (p 28, l 16-21), des vecteurs et cellules hôtes recombinants (revendications 5-9), une méthode de production dudit peptide (revendication 10), des compositions pharmaceutiques (revendications 12-14), des anticorps (revendication 16) et des primers (revendication 17) sont revendiqués. Il est également envisagé de fusionner cette protéine à des immunoglobulines ou de les adresser à des types cellulaires définis (p 24, l 24-35). En raison de sa surexpression dans les tumeurs du sein ou des testicules, cette protéine a des applications dans le diagnostic et la thérapie, en particulier de ces cancers (p 53, l 29-32).

- D2 et D3 rapportent des séquences d'ARNm obtenus par amplification PCR de pools de 5000 clones, clonés dans le vecteur pT7T3D-Pac et obtenus à partir d'un mélange de 3 banques humaines (poumons de fœtus, testicules, cellules B). Ces séquences sont signalées comme codant des OBP.



**Concernant le point I**

**Base du rapport**

1) Ce rapport est également établi sur la base des pages 1 à 27 de la liste de séquences (SEQ ID NOS: 1-16).

2) Afin d'établir la nouveauté des fragments d'au moins 15 nucléotides consécutifs revendiqués à la revendication 7 (partie d), un "disclaimer" écartant les EST décrits dans les documents D2 et D3 a été introduit. Ces exclusions ont été justifiées par l'absence d'une activité fonctionnelle démontrée pour les protéines susceptibles d'être codées par ces EST. Cependant, ce "disclaimer" n'est pas autorisé car d'une part, il n'était pas mentionné dans la demande telle que déposée et d'autre part, le sujet exclu n'est pas considéré comme relevant d'une nouveauté accidentelle: la fonction d'OBP était clairement mentionnée dans ces deux documents qui sont donc considérés comme des pièces de l'art antérieur pertinents. D'autre part, si cette fonction n'a pas été explicitement démontrée pour les séquences codées par ces EST, elle ne peut pas être raisonnablement associée non plus aux fragments (par exemple constitué uniquement de 15 nucléotides consécutifs) revendiqués à la revendication 7d. Dans cette optique, les EST divulguées comme les fragments revendiqués ont pour seule propriété d'être issus d'une même séquence et cette propriété leur est commune. Pour toutes ces raisons, la modification introduite à la revendication 7d n'est pas conforme aux exigences de la Règle 70.2(c).

**Concernant le point II**

**Priorité**

- Une analyse préliminaire du document de priorité semble indiquer que la priorité revendiquée est valable.

**Concernant le point IV**

**Absence d'unité de l'invention**

- La présente demande décrit 2 gènes nommés *obpIIa* (SEQ ID NO: 15) et *obpIIb* (SEQ



ID NO: 16) codant 4 et 3 isoformes, respectivement: OBPIIa $\alpha$  (SEQ ID NO: 2), OBPIIa $\beta$  (SEQ ID NO: 4), OBPIIa $\gamma$  (SEQ ID NO: 6) et OBPIIa $\delta$  (SEQ ID NO: 8); OBPIIb $\alpha$  (SEQ ID NO: 10), OBPIIb $\beta$  (SEQ ID NO: 12) et OBPIIb $\gamma$  (SEQ ID NO: 14). En raison de leur similarité de séquence et leur structure prédite, les isoformes alpha sont considérées comme appartenant à la famille des lipocalines capables de fixer des molécules hydrophobes. Les protéines OBPIIa $\beta$ , OBPIIa $\gamma$  et OBPIIb $\beta$  divergent dans leur partie C-terminale après le 8ième ou le 5ième feuillet  $\beta$ , respectivement. Les protéines OBPIIa $\delta$  et OBPIIb $\gamma$ , quant à elles, n'ont que les 24 premiers acides aminés en commun avec les autres isoformes et ne présentent pas les caractéristiques structurales des lipocalines. Les isoformes a sont davantage exprimées dans la sphère orale alors que les isoformes b sont prédominants dans la sphère génitale. Diverses fonctions sont postulées pour ces protéines, en particulier celle de "odorant binding protein" (OBP).

- D1, antérieur à la présente demande, décrit déjà une lipocaline nommée zipo1 qui correspond en fait à OBPIIb $\alpha$  (SEQ ID NO: 10).

- Aucun lien nouveau et inventif ne peut être identifié dans les revendications de la présente demande, en particulier entre les isoformes qui y sont mentionnées: Elles sont codées par 2 gènes distincts dont l'un au moins était déjà identifié (voir D1). La fonction de lipocaline, à savoir la capacité à fixer des molécules hydrophobes, bien que non démontrée, est crédible mais est déjà énoncée dans D1 pour une de ces protéines. Par ailleurs, les inventeurs semblent exclure que cette fonction puisse être assurée par les isoformes OBPIIa $\delta$  (SEQ ID NO: 8) et OBPIIb $\gamma$  (SEQ ID NO: 14). Enfin, la fonction d'OBP est purement spéculative (voir Point V-2) et n'est pas commune à toutes les isoformes.

- Pour toutes ces raisons, la présente demande ne remplit pas les critères d'unité de l'invention (Règle 13 PCT).

#### **Concernant le point V**

**Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**





1) Nouveauté:

- Les expressions "variant" (revendications 2, 20, 24, 28, 30-31, 34, 39, 46-47 et 50), "fragment" (revendications 2, 7 et 20), "fragment biologiquement actif" (revendication 2) et "hybridant" (revendication 14) ont une signification si vague que l'étendue des revendications pour laquelle une protection est recherchée est sujet à interprétation. Dans le cas présent, elles entraînent un manque de nouveauté:

- Une comparaison de séquence révèle que la protéine zipo1 décrite dans D1 correspond à la protéine dénommée OBPIIb $\alpha$  (SEQ ID NO: 10) dans la présente demande. Par ailleurs, cette protéine présente 90% d'identité avec la protéine OBPIIa $\alpha$  (SEQ ID NO: 2) et 92% d'identité avec OBPIIa $\beta$  (SEQ ID NO: 4) et OBPIIa $\gamma$  (SEQ ID NO: 6), correspondant à des variants desdites séquences ou comprenant des fragments (actifs) de celles-ci.

- De ce fait, D1 prive les revendications 2, 4-5, 7-22, 30 et 34-45 de nouveauté.

- La séquence de D2 présente 99% d'identité avec un fragment de 485 pb de SEQ ID NO: 1, 98.8% d'identité avec un fragment de 253 pb de SEQ ID NOS: 3 et 5, 98.4% d'identité avec un fragment de 253 pb de SEQ ID NO: 7, 99.5% d'identité avec un fragment de 485 pb de SEQ ID NO: 9, 95.8% d'identité avec un fragment de 357 pb de SEQ ID NO: 11 et 96.5% d'identité avec un fragment de 430 pb de SEQ ID NO: 13. Par ailleurs, la traduction de cette séquence contient les acides aminés 28 à 85 de la SEQ ID NO: 8 (OBPIIa $\delta$ ).

- La séquence de D3 présente 95.6% d'identité avec un fragment de 453 pb de SEQ ID NO: 1, 96% d'identité avec un fragment de 253 pb de SEQ ID NOS: 3 et 5, 96.4% d'identité avec un fragment de 253 pb de SEQ ID NO: 7, 99.3% d'identité avec un fragment de 453 pb de SEQ ID NO: 9, 99.7% d'identité avec un fragment de 357 pb de SEQ ID NO: 11 et 99% d'identité avec un fragment de 430 pb de SEQ ID NO: 13. Par ailleurs, la traduction de cette séquence contient les acides aminés 25 à 85 de la SEQ ID NO: 14 (OBPIIb $\gamma$ ).

- D2 et D3 décrivent donc des polynucléotides codant des fragments ou des variants des séquences de l'invention citées ci-dessus.

- De ce fait, D2 et D3 anticipent l'objet des revendications 5, 7 et 12.

- Pour toutes ces raisons, les revendications 2, 4-5, 7-22, 30 et 34-45 ne remplissent



pas les conditions énoncées à l'Article 33.2 PCT.

2) Activité inventive:

- L'objet des revendications 1, 3, 6, 23-29, 31-33 et 46-51 est nouveau:
- Les séquences SEQ 1-2, 3-4, 5-6, 7-8, 11-12 et 13-14 (revendications 3 et 6) n'étaient pas connues. De même, des homologues ayant au moins 95% d'identité avec les séquences SEQ ID NOS: 2, 4, 6, 8, 12 et 14 (revendication 1) n'étaient pas décrits dans l'état de la technique.
- De plus, l'utilisation de ces protéines et de celle décrite dans D1 pour la détection d'un patient allergique et/ou asthmatique (revendication 23), pour la fixation et le contrôle des odeurs (revendications 24-29), à titre alimentaire (revendications 31-33), pour le traitement du cancer autres que celui du sein ou des testicules (revendication 46) ou pour les échanges de molécules à travers la barrière placentaire (revendications 47 à 51) n'étaient pas explicitement mentionnés dans l'art antérieur.
- Cependant, ces différents aspects ne semble pas impliquer une activité inventive:
- Le problème technique objectif à résoudre par la présente demande, ainsi que par D1, considéré comme l'état de la technique le plus proche, est de fournir d'autres séquences de lipocalines (c'est à dire des protéines capables de transporter des molécules hydrophobes).
- Les inventeurs reconnaissent eux-mêmes qu'au moins les isoformes OBPIIa $\delta$  (SEQ ID NO: 8) et OBPIIb $\gamma$  (SEQ ID NO: 14) ne peuvent avoir cette fonction: voir la description de la demande, page 58, lignes 9 à 19. En l'absence de toute fonction démontrée même postulée, ces séquences ne résolvent aucun problème technique et de ce fait ne sont pas inventives.
- A ce stade, la même remarque peut s'appliquer aux protéines OBPIIa $\beta$  (SEQ ID NO: 4), OBPIIa $\gamma$  (SEQ ID NO: 6) et OBPIIb $\beta$  (SEQ ID NO: 12) (voir Point IV).
- Seules les isoformes alpha, à savoir les séquences SEQ ID NOS: 2 et 10 ont la structure incontestée de cette famille de protéines et donc la fonction de transporteur de molécules hydrophobes, bien que non démontrée, peut être admise. Concernant les séquences à proprement parlée, seule la séquence SEQ ID NO: 2 est revendiquée (revendications 3 et 6) puisque la séquence SEQ ID NO: 10 a déjà été divulguée dans D1. En l'absence de toute propriété particulière avantageuse et inattendue, l'isoforme OBPIIa $\alpha$  est seulement considérée comme une alternative à celle décrite dans D1.



- Concernant les utilisations mentionnées dans les revendications 23-29, 31-33 et 46-51, elles apparaissent seulement comme l'attribution systématique à toutes les isoformes de l'invention et à celle décrite dans D1, des différentes propriétés rapportées pour les lipocalines déjà étudiées, éventuellement suggérées par leur distribution tissulaire ou leur plus proche apparenté à certaines lipocalines connues. Cependant, la présente demande n'apporte aucun support pour de telles utilisations. Une homologie de structure et/ou une distribution tissulaire ne sont pas des arguments suffisants pour attribuer une fonction à une protéine même nouvelle.
- Il est à noter que les fragments, les variants ou même les homologues ayant 95% d'identité revendiqués sont d'autant plus susceptibles de ne pas être des solutions au problème technique à résoudre par l'invention.
- Pour toutes ces raisons, les revendications 1 à 51 ne satisfont pas les conditions d'inventivité énoncées à l'Article 33.3 PCT.

**Concernant le point VIII****Observations relatives à la demande internationale**

- 1) Il est à noter qu'une caractéristique introduite par l'expression "éventuellement" (revendications 13 et 17) ou "de préférence" (revendications 7, 19, 28 et 45) n'est pas prise en considération pour la définition de l'étendue de l'invention.
- 2) La revendication 23 fait référence aux polypeptides "hOBPII". Cette dénomination utilisée pour la première fois dans la présente demande est considérée comme arbitraire et peu claire. Il doit être fait référence aux séquences correspondant aux polypeptides désignés.
- 3) Les revendications 34, 39, 50 et 51 sont formulées de la manière suivante: "polypeptide...en tant que". Il est à noter qu'une telle revendication est interprétée comme "polypeptide utilisable en tant que" et porte donc uniquement sur ledit polypeptide, ce qui entraîne des objections de nouveauté dans le cas présent. De telles revendications doivent être reformulées sous la forme de revendications portant sur l'utilisation dudit polypeptides à de telles fins.



**REVENDICATIONS**

1. Polypeptide isolé comprenant une séquence en amino-acides ayant au moins 95% d'identité avec les séquences en amino-acides SEQ ID N° 2, SEQ ID N° 4, SEQ ID N° 6, SEQ ID N° 8, SEQ ID N° 12 ou SEQ ID N° 14.

2. Polypeptide isolé caractérisé en ce qu'il comprend un polypeptide choisi parmi :

a) un polypeptide de séquence SEQ ID N° 2, SEQ ID N° 4, SEQ ID N° 6, SEQ ID N° 8, SEQ ID N° 12 ou SEQ ID N° 14;

b) un polypeptide variant de polypeptide de séquences d'acides aminés défini en a) ;

c) un polypeptide homologue au polypeptide défini en a) ou b) et comportant au moins 95 % d'identité avec ledit polypeptide de a) ;

d) un fragment d'au moins 15 acides aminés consécutifs d'un polypeptide défini en a), b) ou c) ;

e) un fragment biologiquement actif d'un polypeptide défini en a), b) ou c).

3. Polypeptide isolé sélectionné parmi un polypeptide correspondant à la séquence SEQ ID N°2 et dénommé OBPII<sub>aa</sub>, à la séquence SEQ ID N°4 et dénommé OBPII<sub>ab</sub>, à la séquence SEQ ID N°6 et dénommé OBPII<sub>ay</sub>, à la séquence SEQ ID N° 12 et dénommé OBPII<sub>bb</sub>.

4. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce qu'il comporte au moins le domaine Gly-Thr-Trp-Tyr.

5. Polynucléotide isolé caractérisé en ce qu'il code pour un polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.

6. Polynucléotide selon la revendication 5 de séquence SEQ ID N° 1, SEQ ID N° 3, SEQ ID N° 5, SEQ ID N° 7, SEQ ID N° 11 ou SEQ ID N° 13.





7. Polynucléotide isolé caractérisé en ce qu'il comprend un polynucléotide choisi parmi :

a) un polynucléotide de séquence SEQ ID N° 1, SEQ ID N° 3 , SEQ ID N° 5, SEQ ID N°7, SEQ ID N°11 ou SEQ ID N° 13 ou dont la séquence est celle de l'ARN correspondant à la séquence SEQ ID N° 1, SEQ ID N° 3 , SEQ ID N° 5, SEQ ID N°7, SEQ ID N°11 ou SEQ ID N° 13 ;

b) un polynucléotide dont la séquence est complémentaire de la séquence d'un polynucléotide défini en a),

c) un polynucléotide dont la séquence comporte au moins 95% d'identité, avec un polynucléotide défini en a) ou b),

d) un fragment d'au moins 15 nucléotides consécutifs, de préférence 21 nucléotides consécutifs, et de manière préférée 30 nucléotides consécutifs d'un polynucléotide défini en a), b), c) ou d), à l'exception des fragments de polynucléotides correspondants aux EST N°AI251747 et N°AI219510.

8. Polynucléotide selon la revendication 7 caractérisé en ce qu'il est marqué directement ou indirectement par un composé radioactif ou un composé non radioactif.

9. Utilisation d'un polynucléotide selon la revendication 8 en tant que sonde pour la détection de séquences nucléiques.

10. Utilisation d'un polynucléotide selon l'une quelconque des revendications 5 à 8 en tant qu'amorce pour l'amplification ou la polymérisation de séquences nucléiques.

11. Utilisation d'un polynucléotide selon la revendication 8 en tant que oligonucléotide sens ou antisens pour contrôler l'expression du produit protéique correspondant.

12. Vecteur recombinant de clonage d'un polynucléotide selon l'une des revendications 5 à 8 et/ou d'expression d'un polypeptide selon l'une des



revendications 1 à 4 caractérisé en ce qu'il contient un polynucléotide selon l'une quelconque des revendications 5 à 8.

13. Vecteur selon la revendication 12 caractérisé en ce qu'il comporte les éléments permettant l'expression éventuellement la sécrétion dudit polypeptide dans une cellule hôte.

14. Vecteur selon l'une quelconque des revendications 12 à 13 caractérisé en ce que les éléments permettant l'expression dudit polypeptide sont choisis parmi :

- a) le polynucléotide isolé de séquence SED ID N°15 et SEQ ID N° 16;
- b) un polynucléotide dont la séquence est complémentaire de la séquence du polynucléotide défini en a) ;
- c) un polynucléotide dont la séquence comporte au moins 80% d'identité avec un polynucléotide défini en a) ou en b) ;
- d) un polynucléotide hybridant dans des conditions de forte stringence avec une séquence du polynucléotide défini en a), b) ou c).

15. Vecteur selon les revendications 13 et 14 pour l'expression dans les cellules eucaryotes sélectionnés parmi l'ADN viral et l'ADN nu.

16. Cellule hôte, caractérisée en ce qu'elle est transformée par un vecteur selon l'une des revendications 12 à 15.

17. Procédé de préparation d'un polypeptide recombinant caractérisé en ce que l'on cultive une cellule hôte selon la revendication 16 dans des conditions permettant l'expression et éventuellement la sécrétion dudit polypeptide recombinant et que l'on récupère ledit polypeptide recombinant.

18. Polypeptide recombinant susceptible d'être obtenu par un procédé selon la revendication 17.



19. Utilisation d'un polypeptide choisi parmi un polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 et 18 ou l'un de ses fragments, comme protéine de liaison à un ligand hydrophobe de préférence une molécule odorante.

20. Utilisation d'un polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 et 18, ou du polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> de séquence SEQ ID N° 10, un polypeptide variant dudit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub>, un polypeptide homologue audit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> comportant au moins 90% d'identité avec ledit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> ou l'un de ses fragments, comme inhibiteur compétitif comme, agoniste ou antagoniste des récepteurs cellulaires aux lipocalines.

21. Anticorps monoclonal ou polyclonal et ses fragments caractérisé en ce qu'il est dirigé spécifiquement contre un polypeptide isolé selon l'une des revendications 1 à 4 et 18.

22. Utilisation d'un anticorps selon la revendication 21 pour la mise en évidence de la présence d'un polypeptide selon l'une des revendications 1 à 4 et 18 dans un échantillon biologique.

23. Procédé de détection d'anticorps dirigé contre hOBPII dans le sérum humain de patient allergique et/ou asthmatique en utilisant un polypeptide hOBPII.

24. Procédé pour contrôler la volatilisation d'une odeur caractérisé en ce qu'il comprend une étape de liaison de ladite odeur avec un polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 et 18, ou avec le polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> de séquence SEQ ID N° 10, un polypeptide variant dudit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub>, un polypeptide homologue audit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> comportant au moins 90% d'identité avec ledit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub>.



25. Procédé selon la revendication 24 caractérisé en ce que le polypeptide est lié à un support solide.

26. Procédé selon la revendication 24 caractérisé en ce que le polypeptide est dans une composition liquide.

27. Procédé selon la revendication 26 caractérisé en ce que ladite composition est une composition parfumée pour la peau.

28. Procédé de criblage de molécule, de préférence les odeurs ou saveurs qui comprend de passer la molécule sur un substrat qui comprend un polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 et 18, ou le polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> de séquence SEQ ID N° 10, un polypeptide variant dudit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub>, un polypeptide homologue audit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> comportant au moins 90% d'identité avec ledit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub>, lié audit substrat, ledit polypeptide liant ladite odeur ou saveur et récupérer ladite odeur ou saveur depuis le polypeptide si nécessaire.

29. Procédé selon la revendication 28 caractérisé en ce que les molécules sont des phéromones humaines.

30. Procédé pour solubiliser des molécules lipophiles caractérisé en ce qu'il comprend la liaison de ladite molécule à un polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 et 18, ou au polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> de séquence SEQ ID N° 10, un polypeptide variant dudit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub>, un polypeptide homologue audit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> comportant au moins 90% d'identité avec ledit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub>.

31. Application des polypeptides selon l'une des revendications 1 à 4 et 18, ou du polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> de séquence SEQ ID N° 10, d'un polypeptide variant dudit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub>, d'un polypeptide homologue audit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> comportant au moins 90% d'identité avec ledit





polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> en combinaison avec des acides gras alimentaires, à titre d'additif alimentaire.

32. Application selon la revendication 31 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des hyperlipidémies et de l'obésité.

33. Application selon la revendication 31 pour compléter les laits non-maternels.

34. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 et 18, ou le polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> de séquence SEQ ID N° 10, un polypeptide variant dudit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub>, un polypeptide homologue audit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> comportant au moins 90% d'identité avec ledit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> en tant qu'agent de ciblage de composé pharmaceutique.

35. Polypeptide selon la revendication 34 caractérisé en ce que ledit polypeptide est exprimé sous la forme d'une protéine de fusion avec une protéine permettant un adressage cellulaire spécifique.

36. Polypeptide selon la revendication 35 caractérisé en ce que ladite protéine permettant un adressage cellulaire spécifique est choisie dans le groupe composé des interleukines, des cytokines, des lymphokines, des interférons, des facteurs de croissance, des hormones, des anticorps.

37. Polypeptide selon la revendication 34 caractérisé en ce que ledit polypeptide est associé à une molécule permettant un adressage cellulaire spécifique.

38. Polypeptide selon la revendication 37 caractérisé en ce que ladite molécule permettant un adressage cellulaire spécifique est choisie dans le groupe composé des stéroïdes, des interleukines, des cytokines, des



lymphokines, des interférons, des facteurs de croissance, des hormones, des anticorps.

39. Polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 et 18, ou le polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> de séquence SEQ ID N° 10, un polypeptide variant dudit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub>, un polypeptide homologue audit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> comportant au moins 90% d'identité avec ledit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> en tant que transporteur de composé pharmaceutique.

40. Composition pharmaceutique comprenant un composé pharmaceutique lié au moins à un polypeptide selon l'une des revendications 34 à 39 et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

41. Composition pharmaceutique selon la revendication 40 caractérisée en ce que le composé pharmaceutique est choisi dans le groupe des agents anticancéreux.

42. Composition pharmaceutique selon la revendication 41 caractérisée en ce que ledit agent anticancéreux est un isotope radioactif choisi parmi le groupe : l'Iode<sup>131</sup>, l'Yttrium<sup>90</sup>, l'Or<sup>199</sup>, le Palladium<sup>100</sup>, le Cuivre<sup>67</sup>, le Bismuth<sup>217</sup> et l'Antimoine<sup>211</sup>.

43. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 40 à 42 caractérisée en ce que ledit polypeptide selon l'une quelconque des revendications 34 à 39 constitue une forme retard de délivrance dudit composé pharmaceutique dans l'organisme.

44. Composition pharmaceutique comprenant un vecteur d'expression selon les revendications 12 ou 13 et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

45. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 40 à 44 pour le traitement du cancer choisi de préférence



parmi le cancer du sein, le cancer de l'utérus, le cancer de la prostate, le cancer du foie, du carcinome des cellules épithéliales pulmonaires.

46. Utilisation d'un polypeptide choisi parmi le polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> de séquence SEQ ID N° 10, un polypeptide variant dudit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub>, un polypeptide homologue audit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> comportant au moins 90% d'identité avec ledit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub>, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement du cancer de l'utérus, du cancer de la prostate, du cancer du foie, du cancer des cellules épithéliales pulmonaires.

47. Utilisation du polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 et 18, ou le polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> de séquence SEQ ID N° 10, ou un polypeptide variant dudit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub>, ou un polypeptide homologue audit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> comportant au moins 90% d'identité avec ledit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> pour la préparation d'un médicament destiné au transport de composé à travers la barrière placentaire.

48. Utilisation selon la revendication 47 caractérisée en ce que ledit transport est réalisé de la mère gestante vers le fœtus et que ledit composé est choisi parmi les hormones, les acides gras essentiels, les médicaments lipophiles, les vitamines.

49. Utilisation selon la revendication 47 caractérisée en ce que ledit transport est réalisé du fœtus vers la mère et est destiné à la détoxification du fœtus.

50. Polypeptide selon les revendications 1 à 4 et 18, ou le polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> de séquence SEQ ID N° 10, un polypeptide variant dudit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub>, un polypeptide homologue audit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub>



comportant au moins 90% d'identité avec ledit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> en tant que marqueur de grossesse.

51. Polypeptide selon les revendications 1 à 4 et 18, ou le polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> de séquence SEQ ID N° 10, un polypeptide variant dudit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub>, un polypeptide homologue audit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> comportant au moins 90% d'identité avec ledit polypeptide hOBPII<sub>ba</sub> en tant que marqueur de pathologie foeto-placentaire.





Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

04 93 72

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

6

Applicant's or agent's file reference 341202/18275	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/02319	International filing date (day/month/year) 11 August 2000 (11.08.00)	Priority date (day/month/year) 12 August 1999 (12.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/12,		
Applicant UNIVERSITE D'AUVERGNE		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 10 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 9 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☒ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 12 March 2001 (12.03.01)	Date of completion of this report 28 December 2001 (28.12.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02319

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
 pages 1-72, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages 1-51, filed with the letter of 28 November 2001 (28.11.2001)
- ☒ the drawings:  
 pages 1/21 - 21/21, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the sequence listing part of the description:  
 pages 1-27, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☒ contained in the international application in written form.
- ☒ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02319

II. Priority

1. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
- ☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed.
  - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed.
2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid.

Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

See Annexes



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02319

## IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

☒ all parts.

the parts relating to claims Nos. \_\_\_\_\_





**I. Basis of the report**

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

1. This report is also established (see Box V) based on pages 1 to 27 of the list of sequences (SEQ ID NOS: 1-16).
2. In order to establish the novelty of the fragments of at least 15 consecutive nucleotides claimed in Claim 7 (part d), a disclaimer excluding the ESTs described in documents D2 and D3 has been added. These exclusions have been justified by the absence of a demonstrated functional activity for the proteins capable of being coded by said ESTs. However, this disclaimer is not authorized because it was not mentioned in the application as filed, and the subject matter excluded is not considered to be novel by accident: the OBP function was clearly mentioned in said two documents, which are therefore considered to be relevant parts of the prior art. Moreover, if said function was not explicitly demonstrated for the sequences coded by said ESTs, it cannot be reasonably associated with the fragments (for example, consisting only of 15 consecutive nucleotides) claimed in Claim 7d either. Seen from this viewpoint, the sole property of the ESTs disclosed as the claimed fragments is that they are from the same sequence, and this property is common to them. For all of these reasons, the amendment to Claim 7d does not meet the requirements of PCT Rule 70.2(c).



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/ 00/02319

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: II.

A preliminary analysis of the priority document appears to indicate that the priority claimed is valid.



**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.

The present application describes 2 genes named *obp11a* (SEQ ID NO: 15) and *obp11b* (SEQ ID NO: 16) coding 4 and 3 isoforms, respectively: OBPIIa $\alpha$  (SEQ ID NO: 2), OBPIIa $\beta$  (SEQ ID NO: 4), OBPIIa $\gamma$  (SEQ ID NO: 6) and OBPIIa $\delta$  (SEQ ID NO: 8); OBPIIb $\alpha$  (SEQ ID NO: 10), OBPIIb $\beta$  (SEQ ID NO: 12) and OBPIIb $\gamma$  (SEQ ID NO: 14). Due to their sequence similarity and their predicted structure, the alpha isoforms are considered to belong to the family of lipocalins capable of binding hydrophobic molecules. The proteins OBPIIa $\beta$ , OBPIIa $\gamma$  and OBPIIb $\beta$  differ in their C-terminal portion after the 8<sup>th</sup> or the 5<sup>th</sup>  $\beta$  layer, respectively. As for the proteins OBPIIa $\delta$  and OBPIIb $\gamma$ , they have only the first 24 amino acids identity with the other isoforms and do not have the structural features of lipocalins. The (a) isoforms are expressed more in the oral sphere while the (b) isoforms are predominant in the genital sphere. Various functions are postulated for said proteins, in particular the odorant-binding protein (OBP).

D1, which is earlier than the present application, already describes a lipocalin named *zlipo1*, which, in fact, corresponds to OBPIIb $\alpha$  (SEQ ID NO: 10).

No novel and inventive link can be identified in the claims of the present application, in particular between the isoforms mentioned therein: They are coded by 2 distinct genes, at least one of which has already been identified (see D1). The lipocalin function, namely the ability to bond hydrophobic molecules, although not



**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.

demonstrated, is plausible but has already been disclosed in D1 for one of said proteins. Moreover, the inventors appear to exclude the possibility that said function is provided by the isoforms OBPIIaδ (SEQ ID NO: 8) and OBPIIby (SEQ ID NO: 14). Finally, the OBP function is purely speculative (see Box V, point 2) and is not common to all of the isoforms.

For all of these reasons, the present application does not meet the requirement of unity of invention (PCT Rule 13).





**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1, 3, 6, 23-29, 31-33, 46-51	YES
	Claims	2, 4-5, 7-22, 30, 34-45	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-51	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-51	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

Reference is made to the following documents:

D1: WO 99 07740 A

D2: EMBL Database

Accession number AI219510

D3: EMBL Database

Accession number AI251747

D1 describes isolating a novel member of the lipocalin family, zlipol1. It could have been found in an available EST, due to the homology of the translated sequence with the lipocalin, Ebner's gland protein. This marked fragment of 600 pb served as a probe and showed that this transcript accumulated in the testicles and the mammary glands. The corresponding gene was localized in the 9q34.3 region of the human chromosome, in the vicinity of other lipocalins suggesting a cluster organization of said family. *In vivo* injections of this protein in the mouse resulted in a reduction of blood glucose and cholesterol levels. Zlipol1 was produced in the form of a fusion protein (FLAG tag) in a eukaryotic expression system, then purified (Examples 1 to 6). The corresponding polynucleotides and polypeptides (Claims 1-4 and 11-12), fragments (page 28, lines 16-21), recombinant vectors and



host cells (Claims 5-9), a method for producing said peptide (Claim 10), pharmaceutical compositions (Claims 12-14), antibodies (Claim 16) and primers (Claim 17) are claimed. Fusing said protein to immunoglobulins or delivering them to defined cell types is also foreseen (page 24, lines 24-35). Due to its overexpression in breast or testicle tumors, said protein can be used in diagnosis and therapy, in particular of said cancers (page 53, lines 29-32).

D2 and D3 relate to mRNA sequences obtained by PCR amplification of pools of 5000 clones, cloned in the pT7T3D-Pac vector and obtained from a mixture of 3 human banks (fetal lungs, testicles, B cells). Said sequences are signaled as coding OBPs.

1. Novelty:

The expressions "variant" (Claims 2, 20, 24, 28, 30-31, 34, 39, 46-47 and 50), "fragment" (Claims 2, 7 and 20), "biologically active fragment" (Claim 2) and "hybridizing" (Claim 14) have such a vague meaning that the scope of the claims for which protection is sought is subject to interpretation. In the present case, they lead to a lack of novelty:

A comparison of sequences reveals that the zlipol protein described in D1 corresponds to the protein named OBPIIb $\alpha$  (SEQ ID NO: 10) in the present application. Moreover, said protein has 90% identity with the OBPIIa $\alpha$  protein (SEQ ID NO: 2) and 92% identity with OBPIIa $\beta$  (SEQ ID NO: 4) and OBPIIa $\gamma$  (SEQ ID NO: 6), corresponding to variants of said sequences or including (active) fragments of same. Therefore, D1 deprives Claims 2, 4-5, 7-22, 30 and 34-45



of novelty.

The sequence of D2 has 99% identity with a fragment of 485 pb of SEQ ID NO: 1, 98.8% identity with a fragment of 253 pb of SEQ ID NOS: 3 and 5, 98.4% identity with a fragment of 253 pb of SEQ ID NO: 7, 99.5% identity with a fragment of 485 pb of SEQ ID NO: 9, 95.8% identity with a fragment of 357 pb of SEQ ID NO: 11 and 96.5% identity with a fragment of 430 pb of SEQ ID NO: 13. Moreover, the translation of said sequence contains amino acids 28 to 85 of SEQ ID NO: 8 (OBPIIaδ).

The sequence of D3 has 95.6% identity with a fragment of 453 pb of SEQ ID NO: 1, 96% identity with a fragment of 253 pb of SEQ ID NOS: 3 and 5, 96.4% identity with a fragment of 253 pb of SEQ ID NO: 7, 99.3% identity with a fragment of 453 pb of SEQ ID NO: 9, 99.7% identity with a fragment of 357 pb of SEQ ID NO: 11 and 99% identity with a fragment of 430 pb of SEQ ID NO: 13. Moreover, the translation of said sequence contains amino acids 25 to 85 of SEQ ID NO: 14 (OBPIIby).

D2 and D3 therefore describe polynucleotides coding fragments or variants of the sequences of the invention cited above.

Therefore, the subject matter of Claims 5, 7 and 12 is anticipated by D2 and D3.

For all of these reasons, Claims 2, 4-5, 7-22, 30 and 34-45 do not meet the requirement of PCT Article 33(2).

2. Inventive step:

The subject matter of Claims 1, 3, 6, 23-29, 31-33 and 46-51 is novel:

The sequences SEQ 1-2, 3-4, 5-6, 7-8, 11-12 and 13-14



(Claims 3 and 6) were not known. Similarly, homologues having at least 95% identity with the sequences SEQ ID NOS: 2, 4, 6, 8, 12 and 14 (Claim 1) were not described in the prior art.

Moreover, using these proteins and that described in D1 for detecting an allergic and/or asthmatic patient (Claim 23), for binding and controlling odors (Claims 24-29), in food (Claims 31-33), for treating cancers other than breast or testicle cancer (Claim 46) or for the exchange of molecules through the placental barrier (Claims 47 to 51) were not explicitly mentioned in the prior art.

However, these different features do not appear to involve an inventive step:

The objective technical problem to be solved by the present application, as well as by D1, which is considered to be the closest prior art, is that of providing other lipocalin sequences (i.e. proteins capable of transporting hydrophobic molecules).

The inventors themselves recognize that at least the isoforms OBPIIa $\delta$  (SEQ ID NO: 8) and OBPIIb $\gamma$  (SEQ ID NO: 14) cannot have this function: see the description of the application, page 58, lines 9 to 19. In the absence of any function demonstrated or even postulated, said sequences do not solve any technical problem and are not therefore inventive.

At this stage, the same remark can be made about the proteins OBPIIa $\beta$  (SEQ ID NO: 4), OBPIIa $\gamma$  (SEQ ID NO: 6) and OBPIIb $\beta$  (SEQ ID NO: 12) (see Box IV).

Only the alpha isoforms, namely the sequences SEQ ID NOS: 2 and 10 have the undisputed structure of this protein family, and, therefore, the function of transporting hydrophobic molecules, although not demonstrated, can be accepted. Concerning the sequences proper, only the





sequence SEQ ID NO: 2 is claimed (Claims 3 and 6) since the sequence SEQ ID NO: 10 has already been disclosed in D1. In the absence of any specific advantageous and unexpected property, the isoform OBPII $\alpha$  is considered to be only an alternative to that described in D1.

The uses mentioned in Claims 23-29, 31-33 and 46-51 appear to be only the systematic attribution, to all of the isoforms of the invention and to that described in D1, of different related properties for the lipocalins already studied, possibly suggested by their tissue distribution or their closest relation to certain known lipocalins. However, the present application does not provide any support for such uses. A structure homology and/or a tissue distribution are not sufficient arguments for attributing a function to a protein, even if it is novel. It should be noted that the claimed fragments, variants or even homologues having 95% identity are all the less likely to be solutions to the technical problem to be solved by the invention.

For all of these reasons, Claims 1 to 51 do not satisfy the requirement of inventive step (PCT Article 33(3)).



**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. It should be noted that a feature introduced by the expression "possibly" (Claims 13 and 17) or "preferably" (Claims 7, 19, 28 and 45) is not taken into consideration for the definition of the scope of the invention.
2. Claim 23 refers to "hOBPII" polypeptides. This name used for the first time in the present application is considered to be arbitrary and unclear. Reference should be made to the sequences corresponding to the designated polypeptides.
3. Claims 34, 39, 50 and 51 are worded in the following way: "polypeptide ... acting as". It should be noted that such a claim is interpreted as "polypeptide that can be used as" and therefore relates only to said polypeptide, which leads to objections on the grounds of novelty in the present case. These claims must be redrafted in the form of claims relating to the use of said polypeptides for such purposes.



# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

### RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>341202/18275</b>	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n°  <b>PCT/FR 00/ 02319</b>	Date du dépôt international (jour/mois/année)  <b>11/08/2000</b>	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année)  <b>12/08/1999</b>
Déposant  <b>UNIVERSITE D'AUVERGNE</b>		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 4 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

**1. Base du rapport**

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.
- ☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.
- b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :
- ☒ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☒ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☒ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

**4. En ce qui concerne le titre,**

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.
- ☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

**5. En ce qui concerne l'abrégé,**

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
- ☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

**6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°**

- ☐ suggérée par le déposant.
- ☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.
- ☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☒ Aucune des figures n'est à publier.



## SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1-45 et 47-51 (toutes partiellement)

Polypeptide correspondant à l' OBPIIa-alpha humaine, ses dérivés, des anticorps les reconnaissant, les polynucléotides codant pour ces polypeptides, leurs utilisations dans le diagnostic, en cosmétique, en alimentaire et en thérapie.

2. revendications: 1-45 et 47-51 (toutes partiellement)

Comme pour la première invention, mais appliquée à l'OBPIIa-beta humaine.

3. revendications: 1-45 et 47-51 (toutes partiellement)

Comme pour la première invention, mais appliquée à l'OBPIIa-gamma humaine.

4. revendications: 1-45 et 47-51 (toutes partiellement)

Comme pour la première invention, mais appliquée à l'OBPIIa-delta humaine.

5. revendications: 1-51 (toutes partiellement)

Comme pour la première invention, mais appliquée à l'OBPIIb-alpha humaine.

6. revendications: 1-45 et 47-51 (toutes partiellement)

Comme pour la première invention, mais appliquée à l'OBPIIb-beta humaine.

7. revendications: 1-45 et 47-51 (toutes partiellement)

Comme pour la première invention, mais appliquée à l'OBPIIb-gamma humaine.





# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/ER 00/02319

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7	C12N15/12	C07K14/47	C12Q1/68	C12N15/11	C12N5/10
	C07K16/18	G01N33/68	A23C9/152	A61K7/32	A61K7/46
	C07K19/00	//A61P3/04, 3/06, 35/00			

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07K C12N A23C A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

MEDLINE, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 99 07740 A (ZYMOGENETICS INC) 18 février 1999 (1999-02-18) cité dans la demande page 11 -page 14 page 24, ligne 24 -page 25, ligne 8 page 28, ligne 17 -page 57	1, 2, 4, 5, 7-23, 30, 34-44
Y	exemples	23-30, 46
Y	EP 0 335 654 A (UNIV JOHNS HOPKINS) 4 octobre 1989 (1989-10-04) page 3, ligne 2 - ligne 40 page 5, ligne 38 -page 6, ligne 25 revendications	23-30



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

\*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

\*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

\*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

\*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

\*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 février 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19/02/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Andres, S



C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 98 54206 A (ENDRESS GREGORY A ; HUMAN GENOME SCIENCES INC (US); FENG PING (US);) 3 décembre 1998 (1998-12-03)  page 27, ligne 22 -page 28 revendications	2,4,5, 7-13, 15-18, 21,22   46
Y	---	
X	WO 98 59049 A (ABBOTT LAB) 30 décembre 1998 (1998-12-30)  le document en entier	1,2,4,5, 7-22,34, 44,45
X	--- DATABASE EM_EST 'en ligne! EMBL; Numéro d'accès : AI219510, 30 novembre 1998 (1998-11-30) "qh24d02.x1 Soares_NFL_T_GBC_S1 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:1845603 3'" XP002136047 abrégé	5,7
X	--- DATABASE EM_EST 'en ligne! EMBL; Numéro d'accès : AI251747, 5 novembre 1998 (1998-11-05) "qh90f12.x1 Soares_NFL_T_GBC_S1 Homo sapiens cDNA clone IMAGE:1854287 3'" XP002136048 abrégé	5,7
A	--- FLOWER D: "The lipocalin protein family: structure and function" BIOCHEMICAL JOURNAL, vol. 318, 1996, pages 1-14, XP002095126 ISSN: 0264-6021 cité dans la demande page 10, colonne de gauche, dernier alinéa -page 11, colonne de droite	46-51
A	--- MAKELA-BENGIS PAIVI ET AL: "Assignment of the disease locus for lethal congenital contracture syndrome to a restricted region of chromosome 9q34, by genome scan using five affected individuals." AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS, vol. 63, no. 2, août 1998 (1998-08), pages 506-516, XP002159515 ISSN: 0002-9297 le document en entier	47-51
A	--- LOBEL D. ET AL.: "Subtypes of odorant-binding proteins--heterologous expression and ligand binding." EUR J BIOCHEM 1998 JUN 1;254(2):318-24, XP000891882	
	--- -/--	



## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FLOWER D: "Multiple molecular recognition properties of the lipocalin protein family" JOURNAL OF MOLECULAR RECOGNITION, vol. 8, 1995, pages 185-195, XP002095125 ISSN: 0952-3499	
P,X	----- LACAZETTE E. ET AL.: "A novel human odorant-binding protein gene family resulting from genomic duplicons at 9q34: differential expression in the oral and genital spheres." HUM MOL GENET 2000 JAN 22;9(2):289-301, XP002135298 le document en entier -----	1-18



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/02319

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9907740	A	18-02-1999	AU	8899298 A	01-03-1999
			EP	1009762 A	21-06-2000
			US	6020163 A	01-02-2000
			US	6143720 A	07-11-2000
<hr/>					
EP 0335654	A	04-10-1989	US	5030722 A	09-07-1991
			US	5128246 A	07-07-1992
			US	5260270 A	09-11-1993
<hr/>					
WO 9854206	A	03-12-1998	AU	7801998 A	30-12-1998
			EP	1015477 A	05-07-2000
<hr/>					
WO 9859049	A	30-12-1998	EP	0986643 A	22-03-2000
<hr/>					

